

*Neuroendokrine Tumoren des Pankreas (pNET)*

## Neue Therapieoptionen mit verdoppeltem PFS

Das Management von neuroendokrinen Tumoren des Pankreas stellt eine grosse Herausforderung dar. Insbesondere für Patienten mit fortgeschrittener Krankheit und inoperablen Tumoren standen bis vor Kurzem nur Therapien zur Verfügung, die wenig wirksam und mit beträchtlichen Einbussen der Lebensqualität verbunden waren. Neue Therapieoptionen haben das Management dieser Erkrankung deutlich verändert.

Unter dem Label «Sharing Clinical Experiences» treffen sich regelmässig leitende Experten aus internationalen und nationalen Gremien, um Fragestellungen des Managements seltener Krebserkrankungen auf höchstem Niveau zu diskutieren. Bei einem kürzlich erfolgten Austausch in Genf beantworteten PD Dr. med. Arnaud Roth, Onkochirurg am Universitätsspital Genf, und Prof. Dr. med. Philippe Ruzsniwski, Gastroenterologe am Hôpital Beaujon, Clichy/Frankreich, wichtige Fragen zum aktuellen Management von neuroendokrinen Tumoren des Pankreas (pNET).

*Prof. Ruzsniwski, Dr. Roth, Sie haben im Rahmen dieses Austausches neueste Resultate im Zusammenhang mit dem Management von pNET diskutiert. Welchen Stellenwert haben für Sie solche Foren in der klinischen Praxis?*

**Philippe Ruzsniwski:** Diese Diskussionen sind sehr wichtig. In einer solch komplizierten Thematik wie pNET kann es nur Fortschritte geben, wenn multidisziplinäre Meetings durchgeführt werden und alle im Patientenmanagement involvierten Fachkräfte zusammensitzen, um klinische Studienresultate und Behandlungsstrategien zu diskutieren. In diesem Sinne ist «Sharing Clinical Experiences» sehr wertvoll.

*Was gibt es Neues zum Management der pNET?*

**Arnaud Roth:** Die grosse Neuigkeit ist, dass wir seit kurzer Zeit definitiv mehr Medikamente zur Verfügung haben, um die betroffenen Patienten zu behandeln. Das ist relevant, denn im Gegensatz zu früher haben wir nun Optionen. Die Praxis wird zeigen, in welcher Form und Sequenz diese Medikamente eingesetzt

werden sollten. Auch die Frage, in welcher Situation welches Medikament die richtige Wahl ist, wird sich durch die Erfahrung klären.

*Welche sind die neuen, jetzt verfügbaren Optionen?*

**Philippe Ruzsniwski:** Wie im «New England Journal of Medicine» in der Ausgabe vom 10. Februar dieses Jahres gezeigt wurde, gibt es nun zwei zielgerichtete Therapien, deren Wirksamkeit bei pNET belegt ist.

Die erste Option ist *Sunitinib*, welches in einer Phase-III-Studie (1) eine Verdoppelung des progressionsfreien Überlebens (PFS) zeigte: Bei Patienten, die kontinuierlich 37,5 mg Sunitinib pro Tag einnahmen, betrug das PSF 11,4 Monate – im Vergleich zu 5,5 Monaten unter Placebo. Zudem zeigte sich ein sehr interessanter Vorteil für das Gesamtüberleben (OS) – das ist etwas, was bei dieser Tumorerkrankung bisher noch nicht gezeigt werden konnte. Auch die Verträglichkeit war ziemlich gut. Es traten selbstverständlich Nebenwirkungen auf, jedoch nur solche, mit denen man gut umgehen konnte. Gewisse Nebenwirkungen wie Hypertonie und Veränderung im Blutbild müssen sorgfältig beobachtet werden.

Die zweite Option ist *Everolimus*. Everolimus zeigte ebenfalls eine Verlängerung des PFS von 4,6 auf zirka 11 Monate, es hatte jedoch keinen Effekt auf das Gesamtüberleben (2). Everolimus war ebenfalls gut verträglich.

*Sind diese Studienresultate – die Verdoppelung des PFS – für den Patienten relevant?*

**Arnaud Roth:** Bei einer Hazard Ratio von weniger als 0,5 wie in den beiden erwähnten Studien sind sie definitiv rele-



PD Dr. med. Arnaud Roth, Genf



Prof. Dr. med. Philippe Ruzsniwski, Clichy/Frankreich

vant. Häufig werden mit neuen Medikamenten nur leichte Verbesserungen des Überlebens beobachtet, und trotzdem lassen die Behörden diese Präparate zu. Hier haben wir aber wirklich grosse Unterschiede im PFS im Vergleich zu älteren Standardtherapien, und dies ist für den Patienten enorm bedeutend.

*Was haben die Subgruppenanalysen ergeben?*

**Philippe Ruzsniwski:** Es gab bei beiden Studien mehrere Subgruppenanalysen, die zeigten, dass die Resultate über alle Subgruppen konsistent sind.

*Everolimus und Sunitinib zeigen einen ähnlich positiven Einfluss auf die Verlängerung des PFS. Ist die Evidenz für diese beiden Substanzen in der Behandlung von pNET also gleich?*

Ja, mit Ausnahme der Verlängerung des Gesamtüberlebens, was nicht unwesentlich ist. Ein positiver Effekt auf das OS zeigte sich nur unter Sunitinib.

*Wie relevant ist diese Verlängerung des Gesamtüberlebens für den Patienten?*

**Philippe Ruzniewski:** Das OS ist natürlich ein wichtiger Endpunkt in onkologisch-klinischen Studien. Bei NET-Patienten ist es besonders schwierig, eine Verbesserung im OS zu zeigen, da es sich meist um langsam wachsende Tumore handelt. Der Trend, der mit Sunitinib zu beobachten ist, ist deshalb ermutigend.

*Gibt es noch weitere neue Resultate zu Substanzen, die bei pNET-Patienten infrage kommen?*

**Arnaud Roth:** Ja, es gibt neuere Resultate für den Einsatz von Somatostatin und einige Weiterentwicklungen im Bereich der herkömmlichen Chemotherapie und der Radioimmunotherapie sowie bei der bisher eingesetzten Chemoembolisation. Nicht zu vergessen ist die chirurgische Behandlung, die natürlich immer an erster Stelle steht.

*Kommen wir zur praktischen Anwendung. Wie gehen Sie bei der Wahl zwischen all diesen Optionen vor?*

**Philippe Ruzniewski:** An erster Stelle steht immer eine chirurgische Behandlung, sofern diese möglich ist. Leider sind nicht alle Patienten für eine chirurgische Behandlung geeignet.

Bei Primärtumoren des Pankreas ist die herkömmliche Chemotherapie, die ihre

Wirksamkeit belegt hat und die auch in mehreren Guidelines empfohlen wird, als Firstline-Behandlung eine gute Option. Nach Versagen dieser Therapie, was bei all diesen Patienten an einem gewissen Punkt passiert, kommen die neuen Therapieoptionen zum Einsatz.

**Arnaud Roth:** Hier stellt sich immer wieder die Frage nach der richtigen Sequenz und richtigen Therapiedauer für die neuen Therapieoptionen. Langzeitdaten bezüglich Verträglichkeit und Daten zur neoadjuvanten Situation fehlen noch. Es gibt also immer noch viele offene Fragen.

**Philippe Ruzniewski:** Wir müssen auch beachten, dass diese Patienten lange leben. Deshalb spielen Aspekte der Lebensqualität eine grosse Rolle. Die Patienten werden im Laufe ihrer Behandlung alle verfügbaren Medikamente erhalten. Was in welchem Fall verwendet wird, hängt auch von den Nebenwirkungen und der Anamnese des Patienten ab, daher kann die Sequenz durch individuelle Parameter bestimmt werden.

Die Behandlung hängt letztlich von der Wahl der ins Patientenmanagement involvierten Ärzte ab. Enorm wichtig ist, dass die Tumorerkrankung vor einem interdisziplinären Tumorboard präsentiert wird. Hier sollte auf keinen Fall ein Arzt allein die Behandlung definieren.

*Haben die Resultate der neuen Therapieoptionen bereits Einzug in die Praxis gehalten?*

**Arnaud Roth:** Wir beobachten, dass für diese seltene Erkrankung ein immer grösseres Interesse besteht. Das ist der erste Schritt. Nur so werden sich langsam auch die Kenntnisse über die Behandlungsoptionen und das Management ändern. Bei den beiden neuen gezielten Therapien ist die Registrierung natürlich wichtig. In Europa und in der Schweiz liegt diese bisher nur für Sunitinib vor. ▲

*Interview: Sonia Fröhlich De Moura, Schwegler PR*

*Veranstaltung: «Sharing Clinical Experiences» Genf, 17. Februar 2011, unterstützt von Pfizer Oncology.*

*Interessenkonflikte: Das Interview entstand in Kooperation mit Pfizer Oncology.*

*Quellen:*

1. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al.: Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 501-513.
2. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. (for the RADIANT-3 Study Group): Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514-523.